

Octrooiraad



[10] A **Terinzagelegging** [11] **7700272** ^{NL}

Nederland

[19] NL

- [54] Cyclopentaanderivaten, werkwijze voor het bereiden ervan alsmede werkwijze voor het bereiden van farmaceutische preparaten met toepassing ervan.
- [51] Int.Cl²: C07C61/38, A61K31/19.
- [71] Aanvrager: May & Baker Limited te Dagenham, Groot-Brittannië.
- [74] Gem.: Dr. J.G. Frielink c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
's-Gravenhage.

- [21] Aanvraag Nr. 7700272.
- [22] Ingediend 12 januari 1977.
- [32] Voorrang vanaf 14 januari 1976.
- [33] Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- [31] Nummer van de voorrangsaanvraag: 1384/76.
- [23] --
- [61] --
- [62] --

- [43] Ter inzage gelegd 18 juli 1977.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

BEST AVAILABLE COPY

N.O.118.599

MAY & BAKER LIMITED, te Dagenham, Essex, Groot-Brittannië.

Cyclopentaanderivaten, werkwijze voor het bereiden ervan alsmede werkwijze voor het bereiden van farmaceutische preparaten met toepassing ervan.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe cyclopentaanderivaten, op een werkwijze voor het bereiden ervan alsmede op farmaceutische preparaten die dergelijke verbindingen bevatten.

Volgens de uitvinding worden nieuwe cyclopentaanderivaten met de algemene formule 1 verschaft, waarin R^1 een waterstofatoom of een carboxyl-acylgroep, bijvoorbeeld een rechte of vertakte alkanoylgroep met 1 - 5 koolstofatomen of een benzoylgroep voorstelt, R^2 een waterstofatoom of een rechte of vertakte alkylgroep met 1 - 12 koolstofatomen (bijvoorbeeld 1 - 4 of 7-12 koolstofatomen) voorstelt en n een geheel getal van 4 - 8, bij voorkeur 6 betekent, en, wanneer R^2 een waterstofatoom voorstelt, zouten ervan, bijvoorbeeld zouten van alkalimetalen (bijvoorbeeld natrium of kalium), aardalkalimetalen (bijvoorbeeld calcium of magnesium), ammoniak of aminen (bijvoorbeeld ethylamine, triëthylamine of pyridine).

Zoals de deskundige duidelijk zal zijn bezit de structuur volgens de algemene formule 1 ten minste één centrum van chiraliteit, waarbij dat centrum van chiraliteit ligt bij het ringkoolstofatoom waaraan de groep R^1O- is gebonden. Naast dat centrum van chiraliteit kunnen verdere centra van chiraliteit voorkomen in acyl- of alkylgroepen, respectievelijk voorgesteld door de symbolen R^1 en R^2 . De aanwezigheid van centra van chiraliteit, leidt, zoals bekend is, tot het voorkomen van isomerie. Dienovereenkomstig vallen alle isomeren van de structuur met de algemene formule 1 en mengsels ervan binnen het kader van de onderhavige uitvinding.

De verbindingen met de formule 1, en, wanneer R^2 een water-

7700272

stofatoom voorstelt, niet-toxische zouten ervan, bezitten waardevolle farmacologische eigenschappen, die in het bijzonder hypertensie veroorzaken en de afscheiding van maagzuur inhibiteren. Bij laboratoriumproeven werd gevonden dat verbindingen met formule 1 veroorzaken :

5

- (a) een verhoging van 10 mm Hg van de gemiddelde bloeddruk van een met urethan geanesthetiseerde, met pempidine behandelde normotensieve rat bij doses tussen 20 en 50 $\mu\text{g/kg}$ lichaamsgewicht van het dier bij een intraveneuze toediening ; en
- (b) een inhibitie van door pentagastrine veroorzaakte afscheiding van maagzuur bij ratten tussen 10 en 35 % bij een dosis van 50 $\mu\text{g/kg}$ lichaamsgewicht van het dier per minuut bij orale toediening van een oplossing in een waterbevattende natriumchloride-oplossing gedurende 60 minuten.

10

Derhalve kunnen de verbindingen worden gebruikt voor het behandelen van of voorkomen van lage bloeddruk of voor de inhibitie van de afscheiding van maagzuur.

15

De verbindingen met de formule 1 en de toepasbare zouten ervan kunnen eveneens worden gebruikt als tussenprodukten bij de bereiding van 10-hydroxyprostaglandinen en derivaten en analogen ervan. Prostaglandinen bezitten waardevolle farmacologische eigenschappen, ze veroorzaken bijvoorbeeld hypotensie, bronchodilatatie, inhibitie van de afscheiding van maagzuur en stimulatie van de uteruscontractie, en derhalve kunnen ze worden gebruikt als farmaceutische preparaten en als bestanddelen in farmaceutische samenstellingen.

20

25

Volgens een verder aspect van de onderhavige uitvinding worden de verbindingen met de formule 1 bereid door omzetting van een verbinding met de algemene formule 2, waarin de symbolen R^2 en n de bovengenoemde betekenis bezitten, met een anorganisch zuur of een carbonzuur met de formule $R^{1'}\text{-OH}$, waarin $R^{1'}$ een carboxyl-acylgroep voorstelt, bij voorkeur als het reactiemilieu, en bij voorkeur bij verhoogde temperatuur, bijvoorbeeld de terugvloeitemperatuur van het reactiemengsel.

30

Wanneer het als reagens gebruikte zuur een anorganisch zuur is, dan wordt de verbinding met de formule 1 verkregen waar-

35

7700272

in R^1 een waterstofatoom voorstelt en de symbolen R^2 en n de bovengenoemde betekenis bezitten.

Bij voorkeur wordt de reactie uitgevoerd met een verdund anorganisch zuur, bijvoorbeeld verdund zwavelzuur, bij voorkeur bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld aceton of dioxan.

5

Wanneer het als reagens gebruikte zuur een carbonzuur is, dan wordt de verbinding met de formule 1 verkregen, waarin R^1 een acylgroep voorstelt die overeenkomt met de carboxyl-acylgroep $R^{1'}$ van het gebruikte zuur, en de symbolen R^2 en n de bovengenoemde betekenis bezitten.

10

Verbindingen met de formule 2 worden bereid door epoxydatie van een verbinding met de algemene formule 3, waarin de symbolen R^2 en n de bovengenoemde betekenis bezitten, bij voorkeur door omzetting met waterstofperoxyde en een alkalimetaalhydroxyde (bijvoorbeeld natriumhydroxyde) in een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld een alkanol met 1 - 4 koolstofatomen (bijvoorbeeld methanol) bij een temperatuur in de buurt van of beneden omgevings-temperatuur, bij voorkeur bij een temperatuur van 0 - 25°C.

15

Verbindingen met de formule 3, waarin R^2 een waterstofatoom voorstelt en het symbool n de bovengenoemde betekenis bezit, worden bereid door oxydatie van een verbinding met de algemene formule 4, waarin het symbool n de bovengenoemde betekenis bezit, bij voorkeur door inwerking van chroomtrioxyde en waterbevattend zwavelzuur bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld aceton, bij een temperatuur in de buurt van of lager dan omgevingstemperatuur.

20

25

Verbindingen met de formule 4 worden bereid door omzetting van een verbinding met de algemene formule 5, waarin R^3 en R^4 elk een alkylgroep voorstelt of R^3 en R^4 samen een koolwaterstofketen met 4 of 5 leden vormen, die onderbroken kan zijn door één of twee zuurstof- of stikstofatomen - waarbij dergelijke extra stikstofatomen in de vorm van -N= of

30

$\overset{R^5}{\underset{|}{-N-}}$ aanwezig zijn, waarin R^5 een alkylgroep voorstelt - waarbij de koolstofatomen in deze koolwaterstofketen elk even-

35

tueel één of twee alkylgroepen bevatten, met een aldehyde met de algemene formule 6, waarin R^6 een waterstofatoom of een 2-tetrahydropyranylgroep voorstelt, die niet is gesubstitueerd of is gesubstitueerd door bij voorbeeld ten minste een alkylgroep, en het symbool n de bovengenoemde betekenis bezit. De omzetting wordt uitgevoerd door de reactiematerialen in een organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld een aromatische koolwaterstof (bijvoorbeeld benzeen) bij voorkeur op een temperatuur van 60 - 120°C te verhitten, waarbij continu water wordt verwijderd, waarna wordt gehydrolyseerd onder waterbevattende zure omstandigheden (bijvoorbeeld met zoutzuur), bij voorkeur bij omgevingstemperatuur, en vervolgens wordt verwarmd met een zuur (bijvoorbeeld geconcentreerd zoutzuur), bij voorkeur op een temperatuur van 100°C, en bij voorkeur in een inert organisch oplosmiddel zoals een alcohol (bijvoorbeeld butanol) teneinde de dubbele band te laten verhuizen van de exocyclische naar de endocyclische positie.

Volgens een verder aspect van de onderhavige uitvinding worden verbindingen met de formule 1, waarin R^2 een alkylgroep met 1 - 12 koolstofatomen voorstelt en R^1 en n de bovengenoemde betekenis bezitten, bereid door verestering van een overeenkomstig carbonzuur met de formule 1, waarin R^2 een waterstofatoom voorstelt, door toepassen of aanpassen van bekende werkwijzen voor het veresteren van carbonzuren.

Zo kan de verestering worden uitgevoerd door omzetting van het carbonzuur met (i) een alcohol met de algemene formule 7, waarin R^7 een rechte of vertakte alkylgroep met 1 - 12 koolstofatomen voorstelt, waarvan een overmaat als oplosmiddel kan worden gebruikt, bij aanwezigheid van een anorganisch zuur, bijvoorbeeld zoutzuur of zwavelzuur, bij voorkeur bij een temperatuur van 50 - 160°C, en met voordeel bij de terugvloei temperatuur van het reactiemengsel, of (ii) in het geval waarbij de gewenste ester een verbinding met de formule 1 is, waarin R^2 een groep met de formule $-CHR^8R^9$ voorstelt, waarbij de symbolen R^8 en R^9 gelijk of verschillend zijn en elk een alkylgroep of bij voorkeur een waterstofatoom voorstellen, waarbij het totale aantal koolstofatomen in de groep $-CHR^8R^9$ ten hoogste 12 bedraagt, door omzet-

7700272

ting met een diazoalkaan met de algemene formule 8, waarin de symbolen R^8 en R^9 de bovengenoemde betekenis bezitten, in een inert organisch oplosmiddel, bij voorkeur een dialkylether (bijvoorbeeld diëthylether), bij voorkeur bij omgevingstemperatuur.

Anderzijds kan een zilverzout van een dergelijk carbonzuur met de formule 1 worden omgezet met een alkylhalogenide met de algemene formule 9, waarin Z^1 een halogeenatoom voorstelt en het symbool R^7 de bovengenoemde betekenis bezit, eventueel bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld een aromatische koolwaterstof (bijvoorbeeld benzeen), bij verhoogde temperatuur, bijvoorbeeld bij een temperatuur van $40 - 110^{\circ}\text{C}$, met voordeel bij de terugvloei temperatuur van het reactiemengsel.

Verbindingen met de formule 3, waarin R^2 een alkylgroep met 1 - 12 koolstofatomen voorstelt en het symbool n de bovengenoemde betekenis bezit, kunnen worden bereid door verestering van een overeenkomstig carbonzuur met de formule 3; waarin R^2 een waterstofatoom voorstelt, door toepassen of aanpassen van de bovenbeschreven werkwijzen voor het veresteren van carbonzuren met de formule 1.

Volgens een verder aspect van de uitvinding, worden verbindingen met de formule 1, waarin R^1 een waterstofatoom voorstelt, bereid door hydrolyse op op zichzelf bekende wijze van overeenkomstige verbindingen met de formule 1, waarin R^1 een carboxyl-acylgroep voorstelt, bijvoorbeeld door inwerking van een alkali-metaalcarbonaat, bijvoorbeeld natriumcarbonaat, in een waterig, alkanolbevattend milieu, bijvoorbeeld waterbevattende methanol.

Voorts kunnen volgens de uitvinding zouten van de carbonzuren met de formule 1, waarin R^2 een waterstofatoom voorstelt en de symbolen R^1 en n de bovengenoemde betekenis bezitten, worden bereid door toepassen of aanpassen van bekende werkwijzen voor het bereiden van zouten van carbonzuren, bijvoorbeeld door omzetting van stoichiometrische hoeveelheden van een zuur met de formule 1, waarin R^2 een waterstofatoom voorstelt, en een geschikte base, bijvoorbeeld een alkali- of aardalkalimetaalhydroxyde of -carbonaat, ammoniumhydroxyde, ammoniak of een amine, in een geschikt oplosmiddel, dat bij voorkeur water is wanneer alkalimetaal-

7700272

zouten worden gebruikt en water en/of isopropanol in het geval van aminezouten is. De zouten kunnen worden geïsoleerd door lyofilisatie van de oplossing of, wanneer voldoende onoplosbaar materiaal in het reactiemilieu aanwezig is, door filtratie, desnoods na verwijdering van een deel van het oplosmiddel.

5

Hoewel de zouten van zuren met de formule 1, waarin R^2 een waterstofatoom voorstelt, als zodanig kunnen worden gebruikt en als tussenprodukten voor de bereiding van prostaglandinen en derivaten en analogen ervan kunnen worden gebruikt, kunnen ze worden toegepast voor het zuiveren van de basis-zuren met de formule 1, bijvoorbeeld door gebruik te maken van de verschillen in oplosbaarheid van de zouten en de basis-zuren in water en in organische oplosmiddelen, met toepassing van op zichzelf bekende technieken. De basis-zuren met de formule 1 kunnen op bekende wijze uit de zouten ervan worden teruggewonnen, bijvoorbeeld door behandeling met een anorganisch zuur, bijvoorbeeld ^{verdund} zoutzuur.

10

15

Het zal duidelijk zijn, dat, wanneer in deze beschrijving wordt verwezen naar verbindingen met de formule 1, hiermee eveneens zouten van de verbinding met de formule 1, waarin R^2 een waterstofatoom voorstelt, worden bedoeld, voorzover dit volgens de context mogelijk is.

20

Zoals de deskundige duidelijk zal zijn, kunnen de enantiomere vormen van de verbindingen volgens de uitvinding, die voortkomen uit het bovengenoemde centrum (centra) van chiraliteit worden gescheiden door het toepassen of aanpassen van bekende werkwijzen; enantiomere vormen van zure verbindingen met de formule 1, waarin R^2 een waterstofatoom voorstelt, kunnen ^{bijvoorbeeld} worden afgescheiden door vorming van zouten met een optisch actieve base, gevolgd door afscheiding van het verkregen diastereoisomeren-paar, bijvoorbeeld door gefractioneerde kristallisatie uit een geschikt oplosmiddelsysteem, gevolgd door gescheiden terugwinnen van de enantiomere zuren met de formule 1.

25

30

De 10-hydroxyprostaglandinen en derivaten en analogen ervan, ^{die} kunnen worden bereid uit de verbindingen met de formule 1, omvatten verbindingen met de algemene formule 10, waarin R^7 een rechte of vertakte alkylgroep met 1 - 12 koolstofatomen voorstelt (bij-

35

7700272

voorkeur 1 - 4 of 7 - 12 koolstofatomen), R^{10} en R^{11} gelijk of verschillend zijn, een waterstofatoom of een rechte of vertakte alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstellen, R^{12} een waterstofatoom of bij voorkeur een rechte of vertakte alkylgroep met 1 - 10 koolstofatomen voorstelt (bij voorkeur 3, 6 of, in het bijzonder, 4 koolstofatomen) en n een geheel getal van 4 - 8, bij voorkeur 6 voorstelt.

In de verbindingen met de formule 10 bevindt de vinyleengroep in de zijketen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ zich in de trans-configuratie.

Zoals de deskundige duidelijk zal zijn, bezit de structuur volgens de algemene formule 10 ten minste vier centra van chiraliteit, waarbij drie van deze centra van chiraliteit bij de ringkoolstofatomen liggen, waaraan de hydroxylgroep en de zijketens $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$ en $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ zijn gebonden, en het vierde centrum van chiraliteit ligt bij het koolstofatoom in de hydroxymethyleengroep in de zijketen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$. Verder kunnen nog centra van chiraliteit voorkomen in de groepen $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ of in de door de symbolen R^7 , R^{10} , R^{11} en R^{12} voorgestelde alkylgroepen. De aanwezigheid van centra van chiraliteit, leidt, zoals bekend is, tot het voorkomen van isomerie. De verbindingen met de formule 10 hebben echter een zodanige configuratie, dat de zijketens $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$ en $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ ten opzichte van elkaar in transpositie voorkomen.

Het systeem van de nomenclatuur wordt beschreven door Nelson, J. Med. Chem., 17(9), (1974), 911-918, en dit systeem wordt met betrekking tot verbindingen met de formule 10 in deze beschrijving gebruikt. De verbindingen met de formule 10 bezitten waardevolle farmacologische eigenschappen die bijvoorbeeld het veroorzaken van hypotensie, bronchodilatatie, inhibitie van de afscheiding van maagzuur en stimulatie van de uteruscontractie en een dempende werking met betrekking tot het centrale zenuwstelsel omvatten.

Bij laboratoriumproeven was (+) -(10R en S, 15S)-11-deoxy-10-hydroxyprostaglandine- E_1 -methylester 0,3 maal zo actief als het natuurlijke produkt prostaglandine E_1 bij het stimuleren van uterus-

7700272

contractie bij de rat en de duur van de activiteit bedroeg 3 - 7 minuten bij intraveneuze toediening.

Bij een geanesthetiseerde kat was (R)-(10R en S, 15S)-11-deoxy-10-hydroxyprostaglandine- E_1 -methylester 0,2 maal zo actief als prostaglandine E_1 bij het veroorzaken van een daling van 20 mm kwik wat betreft de diastolische bloeddruk bij intraveneuze toediening.

5

Verbindingen met de formule 10 worden bereid door omzetting van verbindingen met de algemene formule 11, waarin de symbolen R^7 en n de bovengenoemde betekenis bezitten en R^{13} een geschikte ten opzichte van zuur reactieve beschermende groep voorstelt, met een oplossing van een verbinding van de algemene formule 12, waarin de symbolen R^{10} , R^{11} , R^{12} en R^{13} de bovengenoemde betekenis bezitten, in een ether, bijvoorbeeld diëthylether of tetrahydrofuran, bij aanwezigheid van een koperverbinding, bij voorkeur een koper(I)verbinding die oplosbaar is in de gebruikte ether, onder watervrije omstandigheden in een inerte atmosfeer (bijvoorbeeld stikstof of argon) en bij een lage temperatuur (bij voorkeur tussen -10°C en -80°C , in het bijzonder tussen -15°C en -25°C), onder vorming van produkten met de algemene formule 13, waarin de symbolen R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} en n de bovengenoemde betekenis bezitten, waarbij de door het symbool R^{13} voorgestelde groepen gelijk of verschillend zijn, gevolgd door hydrolyse van de verbindingen met de formule 13 onder milde zure omstandigheden (bijvoorbeeld in 60-80 vol.% water bevattend azijnzuur bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld diëthylether of tetrahydrofuran, bij voorkeur bij een temperatuur tussen 15 en 50°C) onder vorming van verbindingen met de formule 10.

10

15

20

25

Geschikte ten opzichte van zuur reactieve beschermende groepen die worden voorgesteld door het symbool R^{13} zijn groepen die gemakkelijk worden verwijderd door zuurhydrolyse en die geen nevenreacties veroorzaken, bijvoorbeeld een 2-tetrahydropyranylgroep, die ongesubstitueerd is of gesubstitueerd is door ten minste één rechte of vertakte alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen, of een 2-tetrahydrofuranylgroep, of een trialkylsilylgroep met

30

35

7700272

de algemene formule 14, waarin de symbolen R^{14} en R^{15} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een methyl- of ethylgroep voorstellen en R^{16} een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen voorstelt, bijvoorbeeld een trimethylsilyl-, dimethylisopropylsilyl- of tert.butyldimethylsilylgroep voorstelt, of een 1-alkoxyalkylgroep met de algemene formule 15, waarin R^{17} een waterstofatoom of een rechte of vertakte alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstelt en R^{18} een rechte of vertakte alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstelt, bijvoorbeeld een 1-ethoxyethylgroep.

5

10

Geschikte koperverbindingen omvatten complexen die worden gevormd door een alkynylkoperverbinding, bijvoorbeeld pentynylkoper, met een in water oplosbaar tertiair fosfine, bijvoorbeeld hexamethylfosfortriamide, of, in het bijzonder, complexen die worden gevormd door een koper(I)halogenide, bijvoorbeeld koper-(I)-jodide, met verbindingen met de algemene formule 16, 17 of 18 of met liganden met de algemene formule 19, 20 of 21, waarbij R^{19} een rechte of vertakte alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstelt en R^{20} een arylgroep, bijvoorbeeld een fenylgroep voorstelt.

15

20

De verbindingen met de formule 12 en de koperverbindingen kunnen worden bereid door het toepassen of aanpassen van bekende werkwijzen, zoals bijvoorbeeld wordt beschreven door Sih c.s. J.A.C.S., 97 (1975), 857-874 en door Corey c.s. J.A.C.S. 94, (1972), 7210.

25

Verbindingen met de formule 11 kunnen worden bereid uit verbindingen met de algemene formule 22, waarin de symbolen R^7 en n de bovengenoemde betekenis bezitten, dat wil zeggen verbindingen met de algemene formule 1, door toepassen of aanpassen van bekende werkwijzen.

30

Zo kunnen bijvoorbeeld verbindingen met de formule 11, waarin R^{13} een 2-tetrahydropyranylgroep, die al dan niet is gesubstitueerd door ten minste één rechte of vertakte alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen, of een 2-tetrahydrofuranylgroep of een 1-alkoxyalkylgroep met de formule 15, waarbij de symbolen R^{17} en R^{18} de bovengenoemde betekenis bezitten, voorstelt, worden bereid.

35

7700272

door omzetting van verbindingen met de formule 22 met 2,3-dihydro-
pyran of het op geschikte wijze gealkyleerde 2,3-dihydro-^{algemene}pyran,
of met 2,3-dihydrofuran of met een verbinding met de formule 23
(waarin R^{17} en R^{18} de bovengenoemde betekenis bezitten), bijvoor-
beeld ethylvinylether, bij aanwezigheid van een katalytische 5
hoeveelheid van een zuur, bijvoorbeeld een anorganisch zuur (bij-
voorbeeld geconcentreerd zoutzuur) of een sterk organisch zuur
(bijvoorbeeld p-tolueensulfonzuur). De omzetting wordt bij voor-
keur uitgevoerd bij aanwezigheid van een inert organisch oplos-
middel, bijvoorbeeld een gehalogeneerde koolwaterstof, bijvoor- 10
beeld dichloormethaan, bij een temperatuur tussen 15 en 75°C,
bij voorkeur tussen 20 en 40°C.

Verbindingen met de formule 11 waarin R^{13} een trialkyl-
silylgroep met de formule 14 voorstelt (waarin de symbolen R^{14} ,
 R^{15} en R^{16} de bovengenoemde betekenis bezitten) kunnen worden be- 15
reid door omzetting van verbindingen met de formule 22 met een
hexaalkylidisilazan met de algemene formule 24, waarbij de symbolen
 R^{14} , R^{15} en R^{16} de bovengenoemde betekenis bezitten, bij aanwezig-
heid van een trialkylchlorosilaan met de algemene formule $R^{16}R^{15}R^{14}$
 $SiCl$, waarbij de symbolen R^{14} , R^{15} en R^{16} de bovengenoemde bete- 20
kenis bezitten, of waterstofchloridegas, onder watervrije omstandig-
heden, bijvoorbeeld in droge tetrahydrofuran als oplosmiddel.

Met de in de onderhavige beschrijving gebruikte term
"op bekende wijze" worden tot dusver gebruikte of in de litera- 25
tuur beschreven werkwijzen bedoeld.

In de volgende voorbeelden wordt de uitvinding nader toe-
gelicht.

Voorbeeld I

Een oplossing van (\pm)-6-(1,2-epoxy-5-oxocyclopentyl)-
hexaancarbonzuur (3,0 g) in ijsazijn (75 ml) werd gedurende 30
8 uren onder terugvloei verwarmd. De overmaat azijnzuur werd ver-
volgens onder verminderde druk verwijderd onder verkrijging van
een olie welke kristalliseerde nadat men deze had laten staan.
Herkristallisatie uit een mengsel van ethanol en water leverde
(\pm)-6-(4-acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)-hexaancarbonzuur (1,4 g), 35
smeltpunt 62-65°C.

Elementair analyse : gevonden C 62,9; H 7,8 gew.%

$C_{14}H_{20}O_5$ theoretisch C 62,7 ; H 7,5 gew.%

Het N.M.R.-spectrum van een 10 gew.procents oplossing van het (\pm)-6-(4-acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)hexaancarbonzuur in deuteriochloroform vertoonde de volgende pieken :
multipletten bij 2,45 δ en 3,0 δ (J=19 omwentelingen/seconde) (ring methyleengroep),

5

triplet bij 2,30 δ (keten-methyleengroep naast de carboxylgroep),
singlet bij 2,1 δ (acetoxygroep),
multiplet bij 2,0 δ - 2,5 δ (keten-methyleengroep naast de ring).

10

Het bij de bovenbeschreven bereiding gebruikte (\pm)-6-(1,2-epoxy-5-oxocyclopentyl)hexaancarbonzuur werd als volgt verkregen:

Aan een oplossing van 6-(5-oxocyclopent-1-enyl)-hexaancarbonzuur (16,5 g) in methanol (400 ml) werd onder roeren bij een temperatuur van 5 - 10°C langzaam behandeld met waterbevattende waterstofperoxyde-oplossing (32 ml, volumesterkte 100) en 4N natriumhydroxyde-oplossing (28 ml) en men liet het reactiemengsel gedurende 18 uren bij omgevingstemperatuur staan. De oplossing werd onder verminderde druk geconcentreerd (tot een volume van ongeveer 100 ml) en vervolgens werd water (100 ml) aan het residu toegevoegd. Het mengsel werd gewassen met chloroform en de chloroform werd verwijderd. De waterbevattende oplossing werd vervolgens aangezuurd tot pH 3 met behulp van ijsazijn. Het mengsel werd geëxtraheerd met chloroform en het chloroformextract werd gewassen met water en gedroogd boven magnesiumsulfaat. Het oplosmiddel werd onder verminderde druk verwijderd onder verkrijging van (\pm)-6-(1,2-epoxy-5-oxocyclopentyl)hexaancarbonzuur (16,0 g) zonder verdere zuivering zuiver genoeg voor toepassing bij de bereiding van (\pm)-6-(4-acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)hexaancarbonzuur.

15

20

25

30

Het bij de bovenbeschreven bereiding gebruikte 6-(5-oxocyclopent-1-enyl)hexaancarbonzuur werd als volgt verkregen :

8N Jones-reagens [90 ml. bereid door oplossen van chroomtrioxyde (24,0 g) in een gering volume water, voorzichtig behandelen met geconcentreerd zwavelzuur (20,7 ml) en onder koelen verdunnen met water tot een volume van 90 ml] werd onder roeren

35

7700272

bij een temperatuur van 10 - 22°C met een zodanige snelheid aan een oplossing van 2-(7-hydroxyheptyl)cyclopent-2-enon (39,2 g) in aceton (400 ml) dat de door het toevoegen van 1 druppel van het Jones reagens veroorzaakte dieprode kleur was veranderd naar groen voor het toevoegen van de volgende druppel. Het verkregen mengsel werd vervolgens gedurende 90 minuten bij een temperatuur van 15 - 20°C geroerd. Het reactiemengsel werd met voldoende water verdund teneinde de geprecipiteerde chroomzouten op te lossen en werd vervolgens viermaal met diethylether geëxtraheerd. De verenigde etherextracten werden gewassen met water en vervolgens driemaal geëxtraheerd met waterbevattende 2N natriumcarbonaat-oplossing. De verenigde waterbevattende oplossingen werden vervolgens aangezuurd tot pH 1 door druppelsgewijs geconcentreerd zoutzuur toe te voegen en tweemaal met diethylether geëxtraheerd. De gecombineerde etherbevattende extracten werden boven magnesiumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk ingedampt onder verkrijging van een olie die bij staan kristalliseert. Herkristallisatie uit een mengsel van petroleumether (kookpunt 40-60°C) en diethylether leverde 6-(5-oxocyclopent-1-enyl)hexanecarbonsuur (28 g), smeltpunt 41-43°C.

Elementair analyse : gevonden C 68,1; H 8,8 gew.%;

$C_{12}H_{18}O_3$ theoretisch : C 68,5; H 8,6 gew.%.
.

7700272

Het als uitgangsmateriaal bij de bovenbeschreven bereiding gebruikte 2-(7-hydroxyheptyl)cyclopent-2-enon werd als volgt bereid:

Een mengsel 7-(2-tetrahydropyranyloxy)heptanal (22 g) en 1-morfolinocyclopenteen (21,4 g), dat wil zeggen het morfoline-enamine van cyclopentanon, in benzeen (25 ml) werd gedurende 12 uren onder stikstof onder terugvloeï verwarmd en het vrijgekomen water werd continu verwijderd met toepassing van een opzet... volgens Dean en Stark.

Eerst werd benzeen (10 ml) en vervolgens werd druppels-gewijs 18-gew.procents zoutzuur (28 ml) toegevoegd en het mengsel werd gedurende 2 uren geroerd. De organische laag werd afgescheiden en ingedampt. Aan het residu werden geconcentreerd zoutzuur (72 ml) en butanol (300 ml) toegevoegd. Het mengsel werd gedurende één uur op een temperatuur van 100°C verhit en vervolgens werd de oplossing geconcentreerd onder verkrijging van een olie. Er werd diëthylether toegevoegd en de ether bevattende oplossing werd gewassen met water bevattende natriumbicarbonaat-oplossing, water en boven natriumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd ingedampt en het residu werd onder verminderde druk geconcentreerd onder verkrijging van 2-(7-hydroxyheptyl)cyclopent-2-enon (11,7 g), kookpunt 125 - 170°C/0,15 mm Hg, $n_D^{25} = 1,490$, $\lambda_{\max} 228 \text{ m}\mu$ (ethanol).

Voorbeeld II

Methyl-(+)-7-[4-acetoxy-5-oxo-cyclopent-1-enyl]heptanoaat

Een oplossing van (+)-6-[4-acetoxy-5-oxo-cyclopent-1-enyl]hexaancarbonzuur (1,0 g; bereid op de in Voorbeeld I beschreven wijze) in droge diëthylether (10 ml) werd behandeld met een oplossing van diazomethaan (0,32 g) in droge diëthylether (5 ml). Men liet het mengsel gedurende 2,5 uren bij omgevingstemperatuur staan. Diëthylether en overmaat diazomethaan werden onder verminderde druk verwijderd onder verkrijging van methyl-(+)-7-[4-acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl]heptanoaat (1,06 g) $[\nu]_{\max} 1740 \text{ cm}^{-1}$, 1720 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} , 1240 cm^{-1} ; λ_{\max} (ethanol) $232 \text{ m}\mu$; NMR (een ongeveer 10-gew.procents oplossing in deuteriochloroform): multipletten δ 7,28 δ , 3,35 - 2,7 δ , 2,7 - 2,2 δ , 2,5 - 2,0 δ ,

7700272

2,0 - 1,05 δ , doublet van doubletten bij 5,15 δ ($J=3$ omw./sec. en 7 omw./sec), singletten bij 3,7 δ en 2,1 δ].

Voorbeeld III

Methyl-(+)-7-[4-acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoaat (7,66 g; bereid op de in Voorbeeld II beschreven wijze) werd behandeld met een mengsel van natriumcarbonaat (200 mg) en water (1 ml) in methanol (100 ml) en men liet het mengsel gedurende 20 uren bij omgevingstemperatuur staan. De methanol werd onder verminderde druk ingedampt waarbij de temperatuur op ongeveer 20°C werd gehouden. Aan het residu werd water (30 ml) toegevoegd en het mengsel werd driemaal met diëthylether geëxtraheerd. De verenigde ether bevattende extracten werden gewassen met verzadigde water bevattende natriumchloride-oplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verminderde druk geconcentreerd onder verkrijging van een olie, die bij staan vast werd. Het vaste materiaal werd herkristalliseerd uit een mengsel van petroleumether (kookpunt 40 - 60°C) en diëthylether onder verkrijging van methyl-(+)-7-[4-hydroxy-5-oxocyclopent-1-enyl]-heptanoaat (2,21 g), smeltpunt 62,5 - 63,5°C.

Elementairanalyse:

gevonden C 65,0; H 8,5^{gew}; $C_{13}H_{20}O_4$ theoretisch C 65,0; H 8,4 gew. %.

Voorbeeld IV

Een oplossing van tert.butyllithium in pentaan (13,0 ml, 1,0 M) werd met toepassing van een spuit bij een temperatuur van -70°C tot -80°C onder een atmosfeer van droge argon onder roeren snel toegevoegd aan een oplossing van (+)3-(1-ethoxy)ethoxy-1-jood-trans-oct-1-een (2,10 g) in droge diëthylether (50 ml). Het verkregen mengsel werd verder gedurende 2 uren bij een temperatuur van -70°C tot -80°C geroerd onder verkrijging van oplossing A.

Intussen werd vers gedestilleerd tri-n-butylfosfine (1,4 ml) met toepassing van een spuit bij omgevingstemperatuur toegevoegd aan een oplossing van tri-n-butylfosfine-koper (I) jodidecomplex (2,22 g) in droge diëthylether onder een atmosfeer van droge stikstof onder verkrijging van oplossing B.

Oplossing B werd met toepassing van een spuit verenigd

7700272

met oplossing A en het verkregen gele mengsel werd gedurende 50 minuten bij een temperatuur van -70°C tot -80°C geroerd en werd vervolgens druppelsgewijs met toepassing van een spuit behandeld met een oplossing van methyl (+)-7-[4-(2-tetrahydropyranyloxy)-5-oxocyclopent-1-enyl]heptanoaat (1,71 g) in droge diëthylether (60 ml) waarbij de temperatuur tussen -70°C en -80°C werd gehandhaafd. Het verkregen mengsel werd gedurende één uur bij een temperatuur van -70°C tot -80°C geroerd en werd vervolgens verwarmd tot een temperatuur van -18°C tot -23°C en werd bij die temperatuur gedurende 45 minuten geroerd. Vervolgens werd het mengsel met toepassing van een spuit druppelsgewijs behandeld met een water bevattende oplossing van ammoniumsulfaat (50 ml; 20% gew/vol) en het verkregen mengsel werd vervolgens in een mengsel van diëthylether (100 ml) en koude water bevattende ammoniumsulfaatoplossing (50 ml; 20% gew/vol) gegoten. De water bevattende laag werd afgescheiden en driemaal met diëthylether geëxtraheerd. De extracten werden verenigd met de ether bevattende laag en gewassen met water bevattende ammoniumsulfaatoplossing (20% gew/vol) en vervolgens met verzadigde water bevattende natriumchloride-oplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verminderde druk ingedampt (waarbij de temperatuur beneden 40°C werd gehouden) onder verkrijging van een lichtbruine olie (6,88 g). Deze bruine olie (6,70 g) werd behandeld met een mengsel van ijsazijn (65 ml), water (35 ml) en tetrahydrofuran (10 ml) en men liet het mengsel gedurende 20 uren bij een temperatuur van 40°C ^{staan}. Het mengsel werd onder verminderde druk ingedampt (waarbij de temperatuur beneden 40°C werd gehouden). Er werd tolueen (20 ml) aan het residu toegevoegd en het mengsel werd weer ingedampt teneinde de laatste sporen azijnzuur en water te verwijderen onder verkrijging van een lichtbruine olie (6,30 g) als residu.

Een deel van dit residu (2,40 g) werd gechromatografeerd met toepassing van een silicagel bevattende kolom (140 g) waarbij werd geëluëerd met een mengsel van gedestilleerd ethylacetaat en gedestilleerd cyclohexaan (volumeverhouding 1 : 2) onder verkrijging van twee diastereo-isomere componenten van methyl 7-[2-(3-hydroxyoct-trans-1-enyl)-4-hydroxy-5-oxocyclopentyl]heptanoaat.

7700272

Door de analogie met bekende prostaglandinen werd van het dichtst bij het oorspronkelijke materiaal (component "4a") liggende materiaal (25 mg) verondersteld dat het (+)-(10R en S, 15S)-11-deoxy-10-hydroxyprostaglandine E₁-methylester was [NMR (ongeveer 5% gew/vol oplossing in deutochloroform): multipletten bij 0,85 - 1,0δ, 1,05 - 1,95δ, 2,0 - 2,5δ, 2,5 - 2,9δ, 3,8 - 4,4δ en 5,4 - 5,8δ, singlet bij 3,65δ]. Component 4a (25 mg), werd verder gezuiverd met toepassing van dunne-laagchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met een mengsel van dichloormethaan en aceton (volumeverhouding 7 : 3) en het gezuiverde produkt (7,3 mg) werd onderzocht door middel van massaspectrografie (moleculair ion bij 368, sterke ionen bij 297, 265 en 247).

5

10

Van het verder van het oorspronkelijke materiaal in de voor chromatografie gebruikte kolom (component "4b") verwijderde materiaal (30 mg) werd verondersteld dat het (+)-(10R en S, 15R)-11-deoxy-10-hydroxyprostaglandine E₁-methylester was.

15

Het NMR-spectrum van component 4b was identiek met dat van component 4a. Component 4b (30 mg) werd verder gezuiverd met toepassing van dunne-laagchromatografie onder dezelfde omstandigheden die werden gebruikt bij component 4a en het gezuiverde produkt (10,5 mg) had een massaspectrum dat identiek was met dat van de gezuiverde component 4a.

20

Het als uitgangsmateriaal gebruikte methyl-(+)-7-[4-(2-tetrahydropyran-2-yl)-5-oxocyclopent-1-enyl]heptanoaat werd als volgt bereid:

25

Een oplossing van p-tolueensulfonzuur (20 mg) in droge dichloormethaan (5 ml) werd onder roeren druppelsgewijs toegevoegd aan een mengsel van methyl-(+)-7-[4-hydroxy-5-oxocyclopent-1-enyl]heptanoaat (1,2 g; bereid op de in Voorbeeld III beschreven wijze) en 2,3-dihydropyran in droge dichloormethaan (20 ml), waarbij werd gekoeld om de temperatuur beneden 30°C te houden. Na één uur werd een verdere hoeveelheid 2,3-dihydropyran (0,3 g) druppelsgewijs toegevoegd en het mengsel werd verder gedurende een uur geroerd. Pyridine (100 mg) werd toegevoegd en het mengsel werd gewassen met verzadigde water bevattende natriumchloride-oplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verminderde druk ingedampt, uiteindelijk

30

35

7700272

gedurende 4 uren bij een temperatuur van 50°C en onder een druk van 0,1 mm Hg onder verkrijging van methyl-(+)-7-[4-(2-tetrahydro-pyranyloxy)-5-oxocyclopent-1-enyl]heptanoaat (1,9 g), in de vorm van een bruine olie, die zuiver genoeg was voor toepassing in de volgende trap zonder verdere zuivering.

5

De onderhavige uitvinding omvat verder farmaceutische preparaten die ten minste één cyclopentaanderivaat met de formule 1 omvatten, of, wanneer R² een waterstofatoom voorstelt, een niet-toxisch zout ervan, samen met een farmaceutisch geschikte drager of bekledingsmateriaal. In de medische praktijk zullen de nieuwe verbindingen volgens de uitvinding normaliter oraal, rectaal, vaginaal of parenteraal worden toegediend.

10

Vaste preparaten voor orale toediening omvatten gepers- te tabletten, pillen, disperseerbare poeders en granulaten.

In dergelijke vaste samenstellingen wordt of worden één of meer van de actieve verbindingen gemengd met ten minste één inert ver- dunningsmiddel zoals calciumcarbonaat, aardappelzetmeel, alginine- zuur of lactose. Zoals gebruikelijk is, kunnen de samenstellingen eveneens extra materialen naast inerte verdunningsmiddelen bevat- ten, bijvoorbeeld glijmiddelen, zoals magnesiumstearaat. Vloeibare

15

20

preparaten voor orale toediening omvatten farmaceutische aanvaard- bare emulsies, oplossingen, suspensies, siropen en elixers die bekende inerte verdunningsmiddelen bevatten, zoals water en vloeib- are paraffine. Behalve inerte verdunningsmiddelen kunnen dergelijke samenstellingen eveneens adjuvantia bevatten, zoals bevochtigings- en suspendeermiddelen en zoetstoffen, smaakstoffen, reukstoffen en verduurzamingsmiddelen. Voor orale toediening geschikte preparaten volgens de uitvinding omvatten eveneens capsules van absorbeerbaar materiaal zoals gelatine die één of meer van de actieve stoffen met of zonder de toevoeging van verdunningsmiddelen of excipiëntia bevatten. Vaste preparaten voor vaginale toediening omvatten op zich- zelf bekende wijze geformuleerde pessaria en bevatten één of meer van de actieve verbindingen.

25

30

Vaste samenstellingen voor rectale toediening omvatten op zichzelf bekende wijze geformuleerde suppositoria en bevatten één of meer van de actieve verbindingen.

35

7700272

Preparaten volgens de uitvinding voor parenterale toediening omvatten steriele water bevattende of geen water bevattende oplossingen, suspensies of emulsies. Voorbeelden van geen water bevattende oplosmiddelen of suspendermiddelen zijn propyleenglycol, polyethyleenglycol, plantaardige oliën zoals olijfolie, en injecteerbare organische esters zoals ethylolëaat. Deze samenstellingen kunnen eveneens adjuvantia bevatten, zoals verduurzamings-, bevochtigings-, emulgeer- en dispergeermiddelen. Ze kunnen bijvoorbeeld worden gesteriliseerd door filtratie door een filter dat bacteriën tegenhoudt, door het opnemen van steriliseermiddelen in de preparaten, door bestraling of door verhitting. Ze kunnen eveneens worden verwerkt in de vorm van steriele vaste samenstellingen, die onmiddellijk voor gebruik kunnen worden opgelost in steriel water of elk ander steriel injecteerbaar medium.

5

10

Het percentage aan actieve stof in de samenstellingen volgens de uitvinding kan verschillend zijn, waarbij het noodzakelijk is dat het een zodanige hoeveelheid bevat, dat een geschikte dosering voor het gewenste therapeutische effect verkregen zal worden. Natuurlijk kunnen verschillende eenheidsdoseringvormen op ongeveer dezelfde tijd worden toegediend.

15

20

Als regel moeten de preparaten normaliter ten minste 0,025 gew.% actieve stof bevatten wanneer de toediening door injectie plaatsvindt; voor orale toediening zullen de preparaten normaliter ten minste 0,1 gew.% actieve stof bevatten. De gebruikte dosis hangt af van het gewenste therapeutische effect, de wijze van toediening en de duur van de behandeling. Bij volwassenen liggen de doses als regel tussen 0,0002 en 2,0 mg/kg lichaamsgewicht bij intraveneuze toediening, bij voorkeur tussen 0,0001 en 1,0 mg/kg lichaamsgewicht/min. bij intraveneuze infusie bij toepassing als hypertensiva, en tussen 0,001 en 0,3 mg/kg lichaamsgewicht bij orale toediening als inhibitoren van de afscheiding van maagzuur. Indien noodzakelijk kunnen deze doses worden herhaald wanneer dit vereist is.

25

30

In het volgende voorbeeld worden farmaceutische samenstellingen volgens de uitvinding nader toegelicht.

35

7700272

Voorbeeld V

(+)-6-(4-acetoxy-5-oxocyclopent-1-enyl)hexaancarbon-
 zuur (300 mg) werd opgelost in ethanol (1 ml) en de verkregen op-
 lossing werd toegevoegd aan een water bevattende oplossing (12 ml)
 die natriumcarbonaat (50 mg) bevatte. Vervolgens werd water bevat- 5
 tende natriumchloride-oplossing (0,9% gew/vol; 2 ml) toegevoegd
 onder verkrijging van een uiteindelijk volume van 15 ml. De oplos-
 sing werd vervolgens gesteriliseerd door filtratie door een fil-
 ter dat bacteriën tegenhoudt en in hoeveelheden van 1,5 ml in
 ampullen van 5 ml gebracht onder verkrijging van 30 mg van het 10
 hexaancarbonzuurderivaat (in de vorm van het natriumzout ervan)
 per ampul. De inhoud van de ampullen werden gevriesdroogd en de
 ampullen werden afgesloten. De inhoud van één ampul in een geschikt
 volume, bijvoorbeeld 2 ml, steriel water of fysiologische zout-
 oplossing verschaftte een voor toediening door injecteren gereede 15
 oplossing.

C O N C L U S I E S

1. Cyclopentaanderivaat, g e k e n m e r k t door de
 algemene formule 1, waarin R^1 een waterstofatoom of een carboxyl-
 acylgroep voorstelt, R^2 een waterstofatoom of een rechte of ver- 20
 takte alkylgroep met 1-12 koolstofatomen voorstelt en n een ge-
 heel getal van 4 - 8 betekent en, wanneer R^2 een waterstofatoom
 voorstelt, een niet-toxisch zout ervan.

2. Werkwijze voor het bereiden van een cyclopentaan-
 derivaat, m e t h e t k e n m e r k, dat men een cyclopentaan- 25
 derivaat met de formule 1, waarin de symbolen R^1 , R^2 en n de in
 conclusie 1 genoemde betekenis bezitten, op op zichzelf bekende
 wijze bereidt.

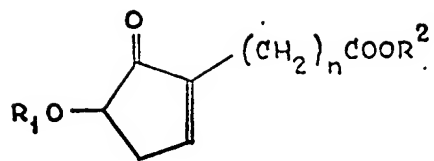
3. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch
 preparaat, dat in het bijzonder een hypertensieve werking bezit 30
 en de afscheiding van maagzuur tegengaat, waarbij men een werkzame
 verbinding in een voor therapeutische toediening geschikte vorm
 brengt, m e t h e t k e n m e r k, dat men als werkzame ver-
 binding ten minste één verbinding met de formule 1, waarin de
 symbolen R^1 , R^2 en n de in conclusie 1 genoemde betekenis bezitten, 35
 of een niet-toxisch zout ervan gebruikt.

7700272

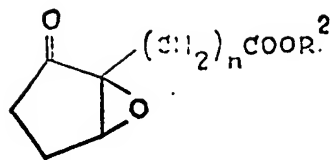
4. Gevormd preparaat, verkregen met toepassing van
de werkwijze volgens conclusie 3.

7700272

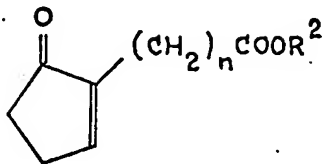
1.



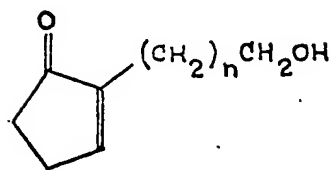
2.



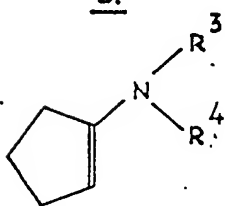
3.



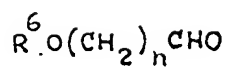
4.



5.



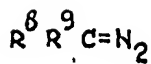
6.



7.



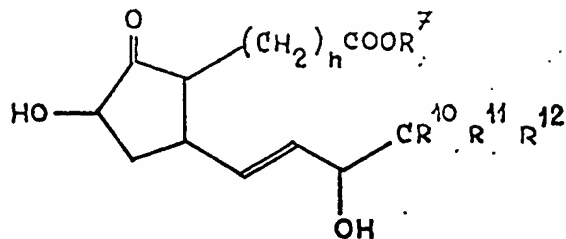
8.



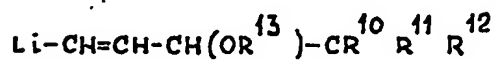
9.



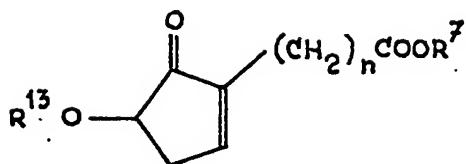
10.



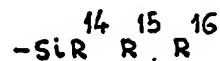
12.



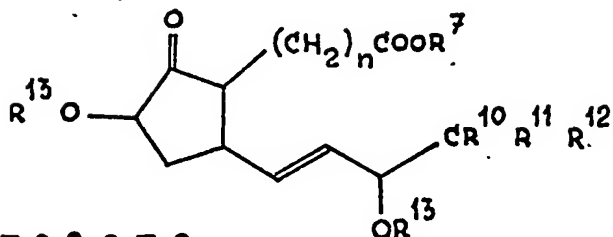
11.



14.



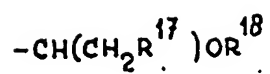
13.



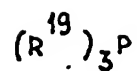
7700272

MAY & BAKER LIMITED
Dagenham, Essex, Gr.-Britt.

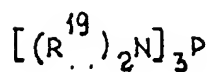
15.



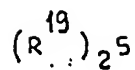
16.



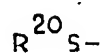
17.



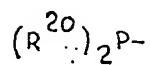
18.



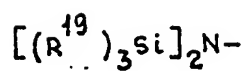
19.



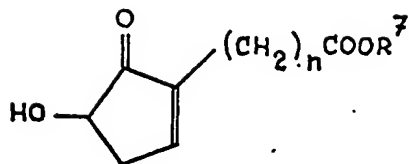
20.



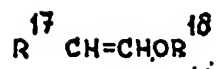
21.



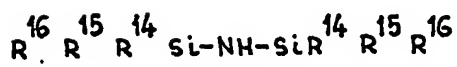
22.



23.



24.



7700272

MAY & BAKER LIMITED

Dagenham, Essex, Gr.-Britt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.